

lar (tight junction) oluşturur. Membranları lipid protein moleküllerinden yapılan yüzey epitelyum hücreleri bir hidrofobik diffüzyon bariyerinin oluşumunu sağlarlar. Epitel hücreleri 2-3 günde bir total olarak yenilenir ve bu yenilenmenin devamlı olarak tekrarlanması da mukozanın korunmasında önemli bir rol oynar (25). Oluşturulan bu engel yüzünden içinde asit ve pepsin bulunan mide suyu, mide duvarına zarar vermeden mide içinde kalabilir. Bu engel hiç bozulmaz bir engel değildir. Endojen ve eksojen bir çok maddelerin bu engele zarar verdikleri saptanmıştır. Engelin zarar görmesi durumunda;

a- Midenin mukozal yüzeyi ile serozal yüzeyi arasındaki elektriksel potansiyel fark azalır,

b- Mide lümeninden H^+ back diffüzyonu artar,

c- Mukozanın interstisyel aralıktaki Na^+ iyonlarına karşı permeabilitesinin artması ve mide lümeninde Na^+ birikmesi,

d- İnterstisyel sıvı ve plazmanın mide lümenine sızmasıdır.

Bu mukozaya engelini parçalayan maddeler zararlı etkilerini lipid membranı etkileyerek gösterirler. Bu engelin parçalanması sonucunda gastrointestinal kanamalar, kronik gastrik ve mide ülseri oluşur (47,54, 65).

F- Mukozal kan akımı : Kan akımı mideye 6 esas arter tarafından sağlanır. Sol ve sağ gastrik arterler, sol ve sağ gastroepiploik arterler, splenik arterlerin gastrik kolları ve gastroduodenal arterlerden gelen kollara ilave olarak ikinci derecede önemli 6 diğer arter anjiyografik yöntemlerle gösterilmiştir. Arterler seroza ve muskularis mukozaya içine girerek submukozada arteriol plexusları oluşturan arteriolere bölünür. Bu arterioller muskularis mukozadan geçerek metar-

terioller ile birleşir. Metarterioller de mukozal içinde gerçek kapillerlere ayrılır. Böylece kan dolaşarak submukozadaki venül ağı içine akar ve daha sonra portal venöz sisteme katılır. İnsan midesinin submukozasında bulunan arteriovenöz anastomazlar veya şantlar ilk defa double boya injeksiyonu kullanılarak Barlow (1951) tarafından yapısı aydınlatılmıştır (74). Bu arteriovenöz anastomazlar gastrik mukozal kan akımının fizyolojik kontrolünde önemli bir rol oynayabilirler. Anostomazlar sempatik ve parasempatik sinir stimülasyonunun etkisi altında açılır ve kapanırlar.

Gastrik mukozal kan dolaşımı, genel hemodinamik faktörler, otonom sinir sistemi, nöroendokrin faktörler, lokal metabolik ürünler ve gastrointestinal damarlardaki doğal intrinsik faktörler tarafından regüle edilir (34,74).

Kan akımı mukozal bariyerin sürekliliğini sağlar. Kan akımı azaldığı zaman bariyer yeterince güçlenmez. Sonuçta destrüktif faktörlere karşı mukozanın direnci azaldığından kolayca zedelenir (31, 57).

Lokal tıkanma teorisine göre submukoza veya mukozadaki damarların spazm, tromboz veya emboli sonucu tıkanması mukozada lokal nekrozlara ve sonuçta ülserasyona yol açar. Lokal tıkanma teorisi bugün kabul edilmemekle birlikte lokal mukozal kan akımı azalmasının mukozal direncini azaltarak ülserasyona zemin hazırladığı kabul edilmektedir (51).

Sistemik asidoz ile birlikte seyreden sepsis ve hemorajik şokta arterial HCO_3^- konsantrasyonu azalır. Hem kan akımındaki azalma hemde kanın HCO_3^- miktarının azalması sonucunda duodenal ve gastrik mukoza

bariyerinin H^+ iyonlarını tamponlanma yeteneği azalır. Ancak sempatektomi uygulanırsa kan HCO_3^- 'nin koruyucu etkisine bağlı olarak gastrik lezyon oluşumu azalır. Kan akımının azalmasında, mukoza direnci ve HCO_3^- miktarı azaldığından safra tuzları ve aspirinin mukozaya zarar verici etkisi dahada artmaktadır. Prostaglandinlerin intravenöz uygulanması kan akımını arttırır. Kan akımındaki bu artış müküs bariyerini destrüktif faktörlere karşı korur (68).

DESTRÜKTİF FAKTÖRLER

Destrüktif faktörler endojen ve eksojen diye 2'ye ayrılır. Başlıca endojenler parietal hücrelerden salgılanan pepsindir (10).İçinde asit ve pepsin bulunan mide suyu, peptik ülser oluşumu için mutlaka olması gereken bir faktördür (47). Pepsinin moleküler ağırlığı büyük olduğu için gastrik müküs jele diffüze olma yeteneği azdır. Bu durum yapışkan müküs jelin sürekliliğinin korunmasına katkıda bulunur (2). Bununla birlikte zamanla müküs jel pepsinin sindirici etkisine maruz kalır ve solübl müküs ortaya çıkar. Müküs tabakası statik değil dinamiktir. Yapımı ve yıkımı arasında denge olmalıdır. Aksi takdirde ülser oluşur. Mukozal bariyerin çeşitli destrüktif faktörlere karşı direnci araştırılmıştır. Anestezi altındaki bir sıçanın gastrik mukozasına damla damla asit verilerek pH 2,2'ye getirildikten sonra lüminal ve epitelial dokuda hasar meydana gelmediği görölmüştür. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonda 1-2 mgr pepsinle birlikte asit damlatılırsa yapışkan müküs tabakası bozulur. Bozulan glikoproteinler lümene geçer. Sonuçta fokal hücre hasarı ve mukozal kanama görölür. Bu çalışmalar aşırı pepsin aktivitesinin müküs bariyerini in vivo olarak bozabildiğini ve gittikçe müküsü azalttığını göstermektedir. Daha önceleri

asit yok ülser yok deyimi kullanılırdı. Şimdi ise asit-pepsin yok ülser yok deyimi daha uygundur (23,63). Elektroforetik yöntemlerle çeşitli pepsinler tanımlanmıştır. Pepsin I aktivitesi peptik ülserli hastalarda normal kişilere göre 4-5 kez daha fazladır. Eğer substrat olarak albumin kullanılırsa pepsin I pepsin III'e nazaran 2 kat fazla proteolitik aktivite gösterir. Substrat gastrik müküs ise mukolitik aktivite pepsin III'e göre 2-6 kat fazladır (2). Pepsin I ve III'ün optimal pH'sı 2 dir. Peptik ülserli hastalarda yapışkan müküs jel yapımının yeterli olmadığı saptanmıştır (3).

Safra tuzları da endojen orijinli önemli agresif faktörlerdendir. Bu safra tuzları fosfolipid yapımını azaltarak müküsün hidrofobisitesini ve müküsün vizkositesi ile kalınlığını azaltır. Böylece safra tuzları müküs bariyerini bozarak H^+ iyonlarının back diffüzyonuna neden olur (29,42).

Yapılan deneylerde sağlam mide mukozası safra ile temas ettirildiğinde hidrojen iyonlarının mukoza içine geçtiği ve mukozadaki potansiyel farkının azaldığı gösterilmiştir. Safranın dışında duodenum muhtevasında bulunan lizolesitin ve pankreas enzimleride mukozanın zedelenmesine neden olur (47,51,69).

Ekzojen agresif faktörler : Aspirin lipidik ve musinik bileşiklerini çözmek suretiyle gastrik mukozal yüzeyin hidrofobisitesini önemli ölçüde azaltır. Böylece lümene müküs geçişini arttırır. Aspirinin lokal uygulanması hücre yüzeylerindeki lipid-protein tabakasını ve hücreler arasındaki tight junctionları bozarak hücrelerin dökülmesine neden olur. Bu etkilerinden dolayı aspirin müküs bariyerini bozar.

Sigara ülserojenik etkisini gastrik asit üretimini arttırmak ve pankreastan asidi nötralize eden HCO_3^- sekresyonunu azaltmak suretiyle gösterir (33). Ayrıca safranın mideye reflüsünü arttırdığı gibi midenin boşalmasında hızlandırarak duodenumda asitli kimusun nötralizasyonunu yeterince sağlanamamasına yol açar (51).

Non-stroidal anti inflamatuvar ilaçlar cyclo-oxygenase enzim aktivitesini inhibe ederek önemli koruyucu faktörlerden olan endojen prostaglandinlerin sentezini azaltırlar (39). ACTH ve kortizol yüzey hücrelerin yenilenme hızını azaltarak mukoza bariyerini bozarlar. Etanol ve 2 M sodyum klorür yüzey aktif fosfolipidleri çözerek hasar meydana getirirler (28). Eksojen ajanlar arasında bulunan irrite edici besinler ve alkol müküs yapımını azaltarak ülserlerin oluşumuna neden olurlar (39). İlimli irritanların mide mukozal bariyerini güçlendirici yönde etki ettiği gösterilmiştir (73).

Bazı mikrobiyolojik ajanların mukoza hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Herpes simplex virüs type I'nin belirli şartlar altında ülser meydana getirdiği bulunmuştur (67).